

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.11.039

◇ 药物与临床 ◇

新辅助化疗对胃癌术后并发症的预防作用

殷芳, 郭致平

作者单位: 云南省第三人民医院消化内科, 云南 昆明 650000

摘要:目的 探讨新辅助化疗能否预防胃癌根治术后并发症导致的不良预后。方法 回顾性分析2009年1月至2016年12月云南省第三人民医院新辅助化疗联合胃癌根治术病人157例及直接行胃癌根治术病人139例。比较新辅助化疗联合胃癌根治术组中有并发症和无并发症病人的总体生存率和无复发生存率。结果 在直接行胃癌根治术的病人中,并发症的发生率为48.20%高于联合新辅助化疗病人的35.03%($\chi^2 = 5.278, P = 0.022$)。157例新辅助化疗联合胃癌根治术病人中有55例(35%)出现2级以上并发症。在有并发症的病人中,3年总体生存率、3年无复发生存率分别为64.61%和43.55%,而对于无并发症病人,3年总体生存率、3年无复发生存率分别为68.26%和48.78%,有并发症病人与无并发症病人的预后差异无统计学意义。在多因素分析中,肿瘤退缩分级与总体存活率和无复发生存率差独立相关($P = 0.030$)。结论 新辅助化疗可减少胃癌根治术病人术后并发症的发生率,且可减少胃癌根治术后并发症所导致的不良预后;肿瘤新辅助治疗后的退缩反应对病人的预后具有显著影响,能指导术后辅助治疗方案的选择。

关键词:胃肿瘤; 化学疗法,辅助; 手术后并发症; 炎症趋化因子类

Preventive effect of neoadjuvant chemotherapy on postoperative complications of gastric cancer

YING Fang, GUO Zhiping

Author Affiliation: Department of Gastroenterology, the Third People's Hospital of Yunnan Province, Kunming, Yunnan 650000, China

Abstract: Objective To investigate whether neoadjuvant chemotherapy can prevent adverse prognosis caused by complications after radical gastrectomy for gastric cancer. **Methods** The clinical data of 157 cases of neoadjuvant chemotherapy combined with radical gastrectomy and 139 cases of direct radical gastrectomy from January 2009 to December 2016 were retrospectively analyzed. To compare the overall survival rate and recurrence-free survival rate of patients with complications and without complications in neoadjuvant chemotherapy combined with radical gastrectomy for gastric cancer. **Results** The incidence of complications in patients undergoing radical gastrectomy was higher than that in patients receiving neoadjuvant chemotherapy (48.20% vs. 35.03%, $\chi^2 = 5.278, P = 0.022$). Among 157 cases of neoadjuvant chemotherapy combined with radical gastrectomy, 55 cases (35%) had grade 2 or more complications. In patients with complications, the 3-year overall survival rate and 3-year recurrence-free survival rate were 64.605% and 43.552%, respectively. For patients without complications, the 3-year overall survival rate and 3-year recurrence-free survival rate were 68.255% and 48.770%, respectively. There was no significant difference in the prognosis between patients with complications and patients without complications. In multivariate analysis, regression grade was independently correlated with overall survival and poor relapse-free survival ($P = 0.030$). **Conclusion** This study shows that neoadjuvant chemotherapy can reduce the incidence of complications after radical gastrectomy and the adverse prognosis caused by complications after radical gastrectomy. The retraction reaction after neoadjuvant therapy has a significant impact on the prognosis of patients, and can guide the choice of adjuvant therapy after radical gastrectomy.

Key words: Stomach neoplasms; Chemotherapy, adjuvant; Postoperative complications; Chemokines

胃癌(GC)是全球第四大恶性肿瘤,也是全世界第二大癌症死亡原因^[1-2]。据世界卫生组织的统计,中国新增胃癌病例约占46.8%,与胃癌相关的死亡人数约占47.8%^[2]。近年来在癌症的治疗方面取得了显著的进展,但是对于晚期胃癌病人,其预后仍然较差。目前胃切除术和局部淋巴结清扫是治疗

胃癌的首选方法,外科技术和医疗器械(如腹腔镜或机器人设备)的发展,一定程度上提高了治疗效果,但真正通过手术达到根治者仅限于早期和中期的部分胃癌病人,手术不能治疗血液和其他器官中看不见的微转移^[3-5]。约有10%~20%的胃癌病人在手术时有不可见的腹膜种植^[6],因此根治性手术不

能防止所有病例的复发。

胃切除术后并发症的发生率从 9.1% 到 46.0% 不等^[7-10], 以往的研究表明, 术后并发症的发生, 尤其是炎症性并发症的发生, 可能对结直肠癌、食管癌和胃癌病人的预后产生显著的负面影响^[11-18]。术后并发症和不良预后的关系被认为是由于炎症反应过程中全身细胞因子的释放所致的, 这些因素可能促进了残余肿瘤细胞的生长, 从而导致肿瘤的复发^[15, 19]。

与单纯手术相比, 新辅助化疗联合手术切除对胃癌病人的生存获益有显著的促进作用, 并且在治疗隐匿性微转移方面取得了成功^[20-21]。近年来的研究发现新辅助化疗可通过降低肿瘤分期、消除微转移和迅速改善肿瘤相关症状来改善晚期胃癌病人的预后^[22-27]。本研究旨在探讨新辅助化疗能否改善胃癌根治术后并发症发生情况及其所导致的不良预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料 从 2009 年 1 月至 2016 年 12 月, 共有 157 例胃癌病人在云南省第三人民医院接受了新辅助化疗联合胃癌根治术, 另有 139 例胃癌病人直接行胃癌根治术。

新辅助化疗病人入组标准: (1) 年龄范围为 25~75 岁; (2) 胃镜病理活检证实为胃癌; (3) 术前经超声胃镜活组织病理学检查、CT 检查、术后病理学检查确诊为原发性进展期胃腺癌, 肿瘤分期为 cT_{3,4}N₀M₀; (4) 未见他原发性恶性肿瘤, 先前未进行任何治疗; (5) 无严重合并症 (如消化道活动性出血、腹泻、肠梗阻等症状); (6) 血液检查、心肺功能及身体状况能够耐受化疗药物及行标准胃癌 D2 根治术; (7) 予以术前新辅助化疗后行手术治疗者; (8) 入组时均签署知情同意书。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 方法 新辅助化疗方案: 应用 SOX 方案, 具体方法: 替吉奥胶囊 (江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 H20100135), 第 1~14 天, 每天 2 次, 共 80 mg/m², 口服; 注射用奥沙利铂 (浙江海正药业股份有限公司, 国药准字 H20093487) 130 mg/m², 第 1 天, 静脉滴注; 每 3 周重复次。化疗后每 3 天复查血常规、肝肾功能, 出现白细胞下降者给予重组人粒细胞集落刺激因子治疗。3 个周期后按照实体瘤 Recist 标准分析临床症状改善情况, 内镜超声及 CT 等检查资料进行评估临床疗效。病人在新辅助化疗后继续手术, 手术通常于末次化疗结束 1 个月进行。标准 D2 胃切除术的目的是获得 R0 切除^[7]。手术切除后, 只要

肿瘤不复发, 建议术后使用 S-1 化疗 6 个月以上至 12 个月。在复发之前, 不允许进行 S-1 以外的辅助治疗。

新辅助化疗的有效性评估: 按照 Recist 标准分为完全缓解 (CR), 部分缓解 (PR), 稳定 (SD) 和进展 (PD), 并以 CR 加 PR 统计有效率 (RR)。CR 加 PR 加 SD 为疾病控制率 (DCR)。

按照日本胃癌协会在 2011 年出版的《日本胃癌分类: 第 3 版》中提出 TRG 4 级标准^[29]评价新辅助治疗后肿瘤消退的程度。

1.3 并发症评估 术后观察所有病人的并发症, 仅记录术后 1 个月内发生的并发症。根据 Clavien-Dindo 并发症分级系统评估术后并发症的严重程度。在本研究中, 将 II 级或更高级别的并发症视为术后并发症, 并将新辅助化疗联合胃癌根治术病人分为两组: 并发症组和无并发症组。当同一例病人出现两种或两种以上并发症时, 定义为高一级别并发症。炎症性并发症包括肺炎、导管感染、胆囊炎和手术部位感染 (SSI) 等, 包括伤口感染 (浅切口和深切口感染) 和由脓肿、渗漏和胰瘘引起的器官间隙感染。此外, 为了评估术后机体炎症状况, 在术后第 1、3、5 和 7 天采集病人血液标本, 测定相关参数, 包括白细胞 (WBC) 计数和 C 反应蛋白 (CRP) 水平。每天测量体温, 并记录每一天的峰值体温。

1.4 术后随访 手术后, 均采取肿瘤标准随访原则, 即术后 3 年内每 3 个月来 1 次, 3 年后每 6 个月复查 1 次。随访指标包括胸部 CT、腹部 CT、实验室检查, 必要时可行内镜检查。随访时间截至 2019 年 4 月。

总体生存期定义为从手术到死亡日期的时间间隔, 或截止至活体病人的末次随访时间。无复发生存期定义为从手术到首次复发、末次随访截止时间或任何原因死亡的时间间隔。

1.5 统计学方法 所有数据由 SPSS20.0 进行统计分析。定量数据使用 K-S 检验变量是否满足正态分布, 正态分布时变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示。定性资料用卡方检验, 以频数、百分比描述。生存率的分析用 Log-rank 检验。应用 Cox 比例风险模型评估单变量和多变量分析中协变量对无复发生存率的影响。在单变量分析 (年龄、性别、ypN、组织学反应、手术时间和失血量) 中对 $P < 0.10$ 的因素进行了多变量分析。多变量分析的结果以危险比 (Hrs) 表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 新辅助化疗组与胃癌根治术组一般资料比较 新辅助化疗组与胃癌根治术组在年龄, 性别,

体质量指数,临床肿瘤分期等方面差异无统计学意义,新辅助化疗组术后并发症发生率为35.03%,胃癌根治术组为48.20%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 胃癌新辅助化疗组与胃癌根治术组一般资料比较

一般资料	新辅助化疗组 (n=157)	胃癌根治术组 (n=139)	$t(\chi^2)$ 值	P值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	59.84±9.12	60.09±8.96	-0.240	0.810
性别/例(男/女)	103/54	90/49	(0.024)	0.877
体质量指数/ (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	21.15±1.75	21.07±1.71	0.079	0.779
ASA 评分/分(1/2/3-4)	36/117/4	30/104/5	(0.328)	0.849
肿瘤部位/例(上/中/下)	52/54/51	44/50/45	(0.101)	0.951
术前白蛋白/ (g/L, $\bar{x} \pm s$)	41.85±4.87	42.15±4.81	0.038	0.846
术前 CEA/ (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	3.15±1.44	3.13±1.42	0.111	0.739
术前 CA19-9/ (U/mL, $\bar{x} \pm s$)	18.38±8.60	19.46±8.18	0.393	0.531
临床肿瘤分期/ 例(Ⅱ/Ⅲ)	20/137	17/122	(0.017)	0.895
并发症情况/例(有/无)	55/102	67/72	(5.278)	0.022

注:ASA为美国麻醉师协会,CEA为癌胚抗原

2.2 新辅助化疗组中无并发症组及并发症组术前一般资料比较 新辅助化疗组再分为并发症组55例(35.0%),其中炎性并发症组43例(27.4%)。并发症有吻合口瘘5例(3.2%),胰瘘11例(7.0%),腹腔感染15例(9.6%),肺炎6例(3.8%),伤口感染4例(2.5%),导管感染2例(1.3%)。其中27例(17.2%)有3级并发症需要手术、内镜或放射治疗。表2根据并发症的存在,总结了157例胃癌根治术病人术前的基线特征。并发症的发生率仅与性别显著相关($P < 0.05$)。

表2 胃癌新辅助化疗组中无并发症组与并发症组术前的一般资料比较

一般资料	无并发症组 (n=102)	并发症组 (n=55)	$t(\chi^2)$ 值	P值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	60.57±8.91	58.49±9.43	1.366	0.174
性别/例(男/女)	59/43	44/11	(7.774)	0.005
体质量指数/ (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	20.98±1.56	21.46±2.03	-1.632	0.105
ASA 评分/分(1/2/3-4)	23/76/3	13/41/1	(0.195)	0.907
肿瘤部位/例(上/中/下)	29/35/38	23/19/13	(3.97)	0.137
术前白蛋白/(g/L, $\bar{x} \pm s$)	42.29±4.92	41.04±4.708	1.511	0.123
术前 CEA/(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	3.21±1.39	3.04±1.54	0.702	0.483
术前 CA19-9/(U/mL, $\bar{x} \pm s$)	19.09±8.67	17.07±8.39	1.405	0.162
临床肿瘤分期/例(Ⅱ/Ⅲ)	15/87	5/50	(1.013)	0.314
新辅助化疗有效性/ 例(PR/SD/PD)	50/26/2	20/13/2	(1.209)	0.610

注:ASA为美国麻醉师协会,CEA为癌胚抗原

2.3 新辅助化疗组中无并发症组与并发症组术中及术后病理因素比较 并发症组手术时间明显延长,有一定程度淋巴结清扫率的趋势。两组病理分期及术后接受辅助治疗的比例差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组辅助化疗持续时间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

表3 胃癌新辅助化疗组中无并发症组与并发症组术中及术后病理因素比较

病理因素	无并发症组 (n=102)	并发症组 (n=55)	$t(\chi^2)$ 值	P值
手术操作/例				
远端胃切除术	45	31	(1.815)	0.178
胃全切除术	56	24		
手术时间/(min, $\bar{x} \pm s$)	263.48±22.55	302.42±31.14	-8.998	0.000
术中出血/(mL, $\bar{x} \pm s$)	578.63±48.84	591.855±45.898	-1.653	0.100
淋巴结清扫范围/ 例(D2/D3)	81/21	35/20	(4.609)	0.032
病理肿瘤分期/ 例(0/Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ)	5/9/24/64	2/5/13/35	(0.136)	0.987
肿瘤退缩分级/ 例(1a/1b/2/3)	56/14/19/6	22/13/14/1	(5.552)	0.126
术后辅助化疗/ 例(有/无)	76/26	39/16	(0.236)	0.627
辅助化疗持续 时间/(d, $\bar{x} \pm s$)	264.32±35.053	257.27±24.62	1.325	0.187

2.4 随访结果 157例病人的中位随访时间为45个月。65例(41.4%)在此期间死亡,52例死于胃癌。随访期间,81例(51.6%)复发(淋巴结39例,腹膜24例,肝脏16例,其他部位8例,同一病人可以不同部位的复发),13例(8.3%)死于其他疾病。157例病人的3年总体生存率为66.97%,3年无复发生存率为47.00%;并发症组3年生存率为64.61%,3年无复发生存率为43.55%;无并发症组3年生存率为68.26%,3年无复发生存率为48.77%;生存率和无复发生存率结果如图1、图2所示,两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。3年无复发生存率的危险因素为原发肿瘤退缩分级和性别,并发症的存在不是这个队列中生存的危险因素(表4、表5)。

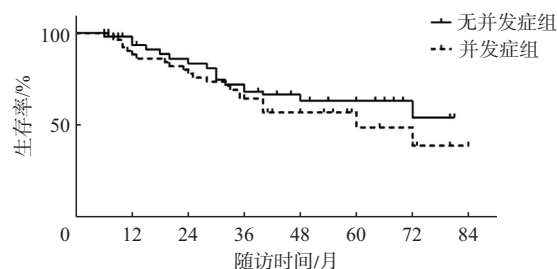


图1 胃癌新辅助化疗组157例中无并发症组与并发症组生存率比较

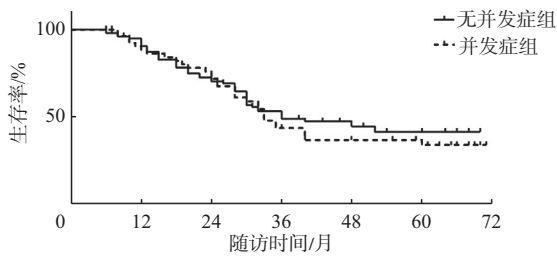


图2 胃癌新辅助化疗组157例中无并发症组与并发症组无复发生存率的比较

表4 胃癌新辅助化疗术后影响无复发生存率的单因素分析

因素	95%CI	P值
年龄(<70, ≥70岁)	1.86(1.04~3.32)	0.037
性别(男/女)	1.15(1.01~1.32)	0.036
体质量指数(<25kg/m ² , ≥25kg/m ²)	0.94(0.30~2.99)	0.918
术前白蛋白(<35g/L, ≥35g/L)	1.59(0.58~4.34)	0.369
肿瘤部位(上,中/下)	1.09(0.69~1.72)	0.721
新辅助化疗有效性(PR,SD/PD)	1.10(0.71~1.69)	0.685
ypT(T1/2, T3/4)	1.30(0.84~2.02)	0.235
ypN(有,无)	3.76(1.19~11.91)	0.024
肿瘤消退分级(1a, 1b/2/3)	18.61(9.03~38.34)	0.000
手术时间(<260min, ≥260min)	30.46(7.43~124.30)	0.000
术中出血(<600mL, ≥600mL)	13.00(7.11~23.76)	0.000
2级以上并发症(有,无)	1.16(0.74~1.81)	0.525
2级以上炎性并发症(有,无)	1.47(0.92~2.35)	0.105
辅助化疗持续时间(<1年, ≥1年)	1.11(0.41~3.03)	0.840
CRP峰值(<13.4mg/dL, ≥13.4mg/dL)	1.19(0.67~2.11)	0.563

表5 胃癌新辅助化疗术后影响无复发生存率的多因素分析

因素	95%CI	P值
年龄(<70, ≥70岁)	5.47(2.64~11.34)	0.000
性别(男/女)	1.07(0.92~1.24)	0.393
ypN(有,无)	3.82(0.95~15.26)	0.058
肿瘤消退分级(1a, 1b/2/3)	4.08(1.59~10.46)	0.030
手术时间(<260min, ≥260min)	7.11(1.40~36.05)	0.018
术中出血(<5600mL, ≥600mL)	2.89(1.31~6.35)	0.008

2.5 新辅助化疗组中无并发症组与并发症组术后炎症指标比较 两组体温在第1天达到峰值,然后下降。白细胞计数和CRP水平在第3天达到峰值,然后降低。并发症组的WBC计数、CRP水平和体温

均显著高于无并发症组。

3 讨论

本研究表明,157例胃癌术后胃切除术病人的预后不受并发症的影响。我们证实了新辅助化疗减少术后并发症发生及其所致不良预后的可能性。

目前,手术切除仍然是治疗胃癌的首选方法,然而,胃切除术后并发症的发生尚无法完全避免。胃术后并发症的发生是造成病人治疗时间延长、经济负担加重、术后恢复延缓甚至病死率上升的重要原因^[29]。以往关于胃肠道恶性肿瘤(如结直肠癌和食道癌)的研究发现,术后并发症可能会对预后产生重大的负面影响^[11,13-14]。

术后并发症影响肿瘤病人预后的潜在机制仍有待阐明,Kubota等^[17]的研究结果显示并发症组病人预后较差可能与并发症引起的长时间炎症反应的影响有关,这类病人即使在行根治性切除手术后的几年内仍有可能出现肿瘤的复发。我们的研究同样纳入了局部晚期或广泛性淋巴结转移的类似病例。在这种情况下,术后并发症的发生可能会对预后造成更加不利的影响,因为晚期胃癌术后肿瘤细胞残留和循环癌细胞残留的可能性很大。然而,在我们的研究结果显示并发症组和无并发症组的预后没有显著差异。因此我们认为新辅助化疗能够消除不可见的微转移,改善术后并发症所致的不良预后。

炎症介质和细胞效应是局部肿瘤环境的重要组成部分。肿瘤组织中的炎性细胞和介质可诱导组织重塑和血管生成^[30]。炎症反应释放的8~10种可溶性因子可刺激外科手术区、静脉血或隐匿性微转移区残留的活癌细胞^[32]。在随机试验中进行的长期随访表明,长期使用诸如阿司匹林这样的非甾体抗炎药会使结直肠癌的总体风险降低40%~50%^[32],其可能是通过抑制COX-2这一主要的炎症细胞因子。另一方面,对术后严重的炎症反应也可能与宿主免疫抑制有关。因此,在这种情况下,残留的肿瘤细胞可能对复发具有重要的临床意义。近年来有研究发现,感染的结直肠癌病人术后腹腔液增加了残留肿瘤细胞的迁移和侵袭,从而促进了

表6 新辅助化疗组中无并发症组102列与并发症组55例术后炎症指标的比较(̄x±s)

时间	白细胞计数(×10 ⁹ /L)				C反应蛋白(mg/dL)				体温/°C			
	无并发症组	并发症组	t值	P值	无并发症组	并发症组	t值	P值	无并发症组	并发症组	t值	P值
术后1d	9.98±1.20	9.81±1.21	0.809	0.420	7.79±1.72	7.36±1.87	1.451	0.149	37.86±0.23	37.87±0.25	-0.335	0.738
术后3d	9.01±0.64	10.03±0.59	-9.778	0.000	10.60±1.68	12.91±1.74	-8.116	0.000	37.26±0.17	37.50±0.16	-8.578	0.000
术后5d	7.86±1.16	8.68±0.78	-4.674	0.000	7.72±1.08	8.87±2.08	-4.584	0.000	37.26±0.17	37.56±0.16	-16.921	0.000
术后7d	7.57±0.88	8.17±0.88	-4.132	0.000	4.96±1.52	6.35±1.72	-5.203	0.000	36.88±0.26	37.21±0.21	-8.163	0.000

其生长为复发肿瘤^[31]。这些发现提示术后并发症引起的炎症会导致全身细胞因子的释放和免疫抑制,从而导致肿瘤的转移和复发。本研究中并发症组病人术后炎症反应(体温、WBC计数、CRP水平)明显增加,且炎症反应时间延长,但与无并发症组病人相比较,其预后却差异无统计学意义($P > 0.05$)。此外,我们还在并发症组内评估了炎性并发症病人的预后,有炎性并发症的病人与无炎性并发症的病病人的预后差异无统计学意义。因此我们推测,新辅助化疗虽然无法消除炎性并发症的发生,但是其可通过减少机体残留活癌细胞从而根本上降低肿瘤复发和转移的风险。

随着术前新辅助化疗的推广,术后对于新辅助治疗的疗效评估成为了新的问题,Mandard等^[33]于1994年率先在消化道肿瘤的新辅助治疗反应评价中提出肿瘤退缩分级(tumor regression grade, TRG)的概念,半定量地描述肿瘤治疗反应形态学改变,评价治疗后肿瘤消退的程度。在多因素分析中,肿瘤退缩分级与总体存活率和无复发生存率差独立相关,这意味着肿瘤新辅助治疗后的退缩反应对病人的预后具有显著影响,能指导术后辅助治疗方案的选择。

本研究尚存在一些局限性。首先,这项研究是在单个机构进行的回顾性分析,因此可能会受到一些偏见的影响,且病例数相对较少,病人背景特征呈现不均匀分布。因此有待进一步的随访观察及多中心的前瞻性研究来验证目前的调查结果。第二,本研究存在与观察性研究相关的缺陷,中位随访时间相对较短。然而,目前的研究^[34]发现胃癌复发通常发生在手术后的前2年,因此,考虑到复发率,我们的随访时间可能已经足够了。

综上所述,本研究的结果首次证明了新辅助化疗可改善胃癌根治术后并发症的发生及其所致的不良预后,提示新辅助化疗可作为胃癌的一种新的预防治疗方法。未来仍需要进一步的基础和临床研究来探索肿瘤的微转移机制,及炎症介质和肿瘤微环境之间的关系,从而更好的改善胃癌病人的预后。

参考文献

- [1] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): E359-386. DOI: 10.1002/ijc.29210.
- [2] JEMAL A, BRAY F, CENTER MM, et al. Global cancer statistics [J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69-90.
- [3] CHOI YH, OHSC, KIMJS, et al. A phase II study of docetaxel and oxaliplatin combination in recurrent gastric cancer patients after fluoropyrimidine and/or cisplatin adjuvant treatment: a Korean Cancer Study Group Protocol ST06-02 [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 70(5): 665-672.
- [4] LI JH, ZHANG SW, LIU J, et al. Review of clinical investigation on recurrence of gastric cancer following curative resection [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(8): 1479-1495.
- [5] ISOBE Y, NASHIMOTO A, AKAZAWA K, et al. Gastric cancer treatment in Japan: 2008 annual report of the JGCA nationwide registry [J]. *Gastric Cancer*, 2011, 14(4): 301-316.
- [6] GRETSCHEL S, SIEGEL R, ESTÉVEZ-SCHWARZ L, et al. Surgical strategies for gastric cancer with synchronous peritoneal carcinomatosis [J]. *Br J Surg*, 2006, 93(12): 1530-1535.
- [7] SUGISAWA N, TOKUNAGA M, MAKUUCHI R, et al. A phase II study of an enhanced recovery after surgery protocol in gastric cancer surgery [J]. *Gastric Cancer*, 2016, 19(3): 961-967.
- [8] CUSCHIERI A, FAYERS P, FIELDING J, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial The Surgical Cooperative Group [J]. *Lancet*, 1996, 347(9007): 995-999.
- [9] PARK SH, SON T, SEO WJ, et al. Prognostic impact of extended lymph node dissection versus limited lymph node dissection on pN0 proximal advanced gastric cancer: a propensity score matching analysis [J]. *J Gastric Cancer*, 2019, 19(2): 212-224.
- [10] HU Y, HUANG C, SUN Y, et al. Morbidity and mortality of laparoscopic versus open D2 distal gastrectomy for advanced gastric cancer: a randomized controlled trial [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(12): 1350-1357.
- [11] ZIMMERMANN MS, WELLNER U, LAUBERT T, et al. Influence of anastomotic leak after elective colorectal cancer resection on survival and local recurrence: a propensity score analysis [J]. *Dis Colon Rectum*, 2019, 62(3): 286-293.
- [12] ARTINYAN A, ORCUTT ST, ANAYA DA, et al. Infectious postoperative complications decrease long-term survival in patients undergoing curative surgery for colorectal cancer: a study of 12,075 patients [J]. *Ann Surg*, 2015, 261(3): 497-505.
- [13] LERUT T, MOONS J, COOSEMANS W, et al. Postoperative complications after transthoracic esophagectomy for cancer of the esophagus and gastroesophageal junction are correlated with early cancer recurrence: role of systematic grading of complications using the modified Clavien classification [J]. *Ann Surg* 2009, 250(5): 798-807.
- [14] RIZK NP, BACH PB, SCHRAG D, et al. The impact of complications on outcomes after resection for esophageal and gastroesophageal junction carcinoma [J]. *J Am Coll Surg*, 2004, 198(1): 42-50.
- [15] SIERZEGA M, KOŁODZIEJCZYK P, KULIG J, et al. Impact of anastomotic leakage on long-term survival after total gastrectomy for carcinoma of the stomach [J]. *Br J Surg*, 2010, 97(7): 1035-1042.
- [16] TOKUNAGA M, TANIZAWA Y, BANDO E, et al. Poor survival rate in patients with postoperative intra-abdominal infectious complications following curative gastrectomy for gastric cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(5): 1575-1583.

- [17] KUBOTA T, HIKI N, SANO T, et al. Prognostic significance of complications after curative surgery for gastric cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(3): 891-898.
- [18] SAITO T, KUROKAWA Y, MIYAZAKI Y, et al. Which is a more reliable indicator of survival after gastric cancer surgery: Postoperative complication occurrence or C-reactive protein elevation? [J]. *J Surg Oncol*, 2015, 112(8): 894-899.
- [19] BOHLE B, PERA M, PASCUAL M, et al. Postoperative intra-abdominal infection increases angiogenesis and tumor recurrence after surgical excision of colon cancer in mice [J]. *Surgery*, 2010, 147(1): 120-126.
- [20] JEONG JH, RYU MH, RYOO BY, et al. Safety and feasibility of adjuvant chemotherapy with S-1 for Korean patients with curatively resected advanced gastric cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 70(4): 523-529.
- [21] EGUCHI T, KODERA Y, NAKANISHI H, et al. The effect of chemotherapy against micrometastases and isolated tumor cells in lymph nodes: an in vivo study [J]. *In Vivo*, 2008, 22(6): 707-712.
- [22] AL-BATRANSE, HOFHEINZRD, PAULIGKC, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(12): 1697-1708.
- [23] TSUBURAYA A, MIZUSAWA J, TANAKA Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by D2 gastrectomy with para-aortic lymph node dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis [J]. *Br J Surg*, 2014, 101(6): 653-660.
- [24] SCHUHMACHER C, GRETSCHEL S, LORDICK F, et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: european organisation for research and treatment of cancer randomized trial 40954 [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(35): 5210-5218.
- [25] TSUBURAYA A, NAGATA N, CHO H, et al. Phase II trial of paclitaxel and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71(5): 1309-1314.
- [26] KOSAKA T, AKIYAMA H, MAKINO H, et al. Preoperative S-1 and docetaxel combination chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 73(2): 281-285.
- [27] OKIE, EMI Y, KUSUMOTO T, et al. Phase II study of docetaxel and S-1 (DS) as neoadjuvant chemotherapy for clinical stage III resectable gastric cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(7): 2340-2346.
- [28] JCGA. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition [J]. *Gastric Cancer*, 2011, 14(2): 101-112.
- [29] 樊涛, 宋英杰, 戴冬秋, 等. 胃癌全胃切除术后并发症及死亡率影响因素的logistic分析 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2010, 17(5): 482-485.
- [30] BALKWILL F, CHARLES KA, MANTOVANI A. Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease [J]. *Cancer Cell*, 2005, 7(3): 211-217.
- [31] SALVANS S, MAYOL X, ALONSO S, et al. Postoperative peritoneal infection enhances migration and invasion capacities of tumor cells in vitro: an insight into the association between anastomotic leak and recurrence after surgery for colorectal cancer [J]. *Ann Surg*, 2014, 260(5): 939-943.
- [32] KOEHNE CH, DUBOIS RN. COX-2 inhibition and colorectal cancer [J]. *Semin Oncol*, 2004, 31(2 Suppl 7): 12-21.
- [33] MANDARD AM, DALIBARD F, MANDARD JC, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma clinicopathologic correlations [J]. *Cancer*, 1994, 73(11): 2680-2686.
- [34] BAIOCCHI GL, MARRELLI D, VERLATO G, et al. Follow-up after gastrectomy for cancer: an appraisal of the italian research group for gastric cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(6): 2005-2011.

(收稿日期: 2019-09-23, 修回日期: 2019-11-05)

◇ 编读往来 ◇

关于关键词标引的要求

关键词是为了文献标引工作从报告、论文中选取出来的用以表示全文主题内容信息款目的单词或术语。关键词包括叙词(主题词)和自由词两部分。主题词是专门为情报检索机构编制索引用的,它是从自然语言的主要词汇中选取后并加以规范化的词或词组;自由词是尚未规范化的词或词组。

GB/T 7713.3-2014规定,现代科技期刊都应在学术论文的摘要后面给出3~8个关键词(或叙词)。关键词的标引应按GB/T 3860—2009《文献主题标引规则》、CY/T 173—2019《学术出版规范关键词编写规则》的原则和方法,参照各种词表和工具书选取;请尽量使用美国国立医学图书馆编辑的最新版《Index Medicus》中的医学主题词表(MeSH)内所列的词,其中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编译的《医学主题词注释字顺表》。如果MeSH表中尚无相应的词,可选用直接相关的几个主题词进行组配;可根据树状结构表选用最直接的上位主题词;必要时可以将新学科、新技术中的重要术语以及文章题名的人名、地名作为关键词标出(自由词),并排列于最后;忌用泛指词。

关键词中的缩写应按MeSH表还原为全称;每个英文关键词第一个字母大写,各词汇之间用分号;中、英文关键词要相对应。

(郝希春)